

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н. Несмеянова РАН



004614272

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Р.Ф.' with a stylized flourish.

РОДИОНОВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА**

02.00.03 – органическая химия

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

2 5 НОЯ 2010

Москва-2010

Работа выполнена в Лаборатории механизмов реакций Учреждения Российской академии наук Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Научные руководители:

старший научный сотрудник
кандидат химических наук
Сименел Александр Александрович
ведущий научный сотрудник
доктор химических наук
Белюсов Юрий Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук
Кочетков Константин Александрович
(ИНЭОС РАН)
кандидат химических наук
Решетова Марина Дмитриевна
(химический факультет, МГУ)

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Защита диссертации состоится 24 ноября 2010 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.250.01 при Учреждении Российской академии наук Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, Москва, ул. Вавилова, д.28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан 22 октября 2010 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.250.01
кандидат химических наук



Ларина Татьяна Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Уже более полувека активно развивается химия ферроцена. При этом особое внимание в последние три десятилетия уделяется синтезу производных ферроцена, содержащих фармакофорные группы: аминокислоты, пептиды, сахара, нуклеиновые основания, различные гетероциклы. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что многие из них проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе противомикробную, антибактериальную, противоанемийную, противоопухолевую и другие. В частности, в лаборатории механизмов реакций ИНЭОС РАН разработаны методы синтеза ферроценил(алкил)азолов, которые обладают выраженной, сравнимой с используемыми в клинической практике препаратами, противоопухолевой активностью в сочетании с низкой токсичностью. Поэтому синтез новых производных ферроцена содержащих различные фармакофорные группы и исследование их биологической активности является актуальной задачей.

Цель работы. Разработка методов синтеза ферроценовых производных гетероциклов и аминокислот, исследование их строения, реакционной способности и биологической активности.

Научная новизна и практическая ценность работы. Разработаны препаративные методы синтеза гетероциклических производных ферроцена, с помощью которых получен ряд новых ферроценосодержащих гетероциклов различной структуры и с различной природой связи между ферроценильным и гетероциклическим фрагментом.

Усовершенствован метод синтеза ферроценил(алкил)тиопроизводных; реакцией ферроценилалкилирования, катализируемой кислотами осуществлён синтез ферроценил(алкил)тиопиримидинов с высокими выходами.

Разработан способ алкилирования ферроценилалкиламинов галогенкарбонowymi кислотами, что позволило получить 7 новых водорастворимых аминокислотных производных ферроцена.

Предложены селективные методы синтеза изомерных ферроценилпиразолкарбальдегидов и способы их дальнейшей функционализации. Изучена реакция восстановительного аминирования альдегидов ферроценового ряда с первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами. Осуществлён синтез ферроценилгетероциклических производных аминокислот.

Получено более 20 новых ферроценилзамещённых конденсированных гетероциклов, имеющих в своей структуре пиразольный и пиримидиновый фрагменты. Предложен синтез ранее недоступных ферроценосодержащих конденсированных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, в которых ферроцен располагается в 4-м положении пиразольного кольца.

В опытах *in vivo* (эксперименты проводились на мышах) изучена острая токсичность и противоопухолевая активность некоторых полученных соединений, и показано, что они обладают выраженным противоопухолевым эффектом в сочетании с низкой токсичностью.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007); XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007); International Conference on Organometallic and Coordination Chemistry (N.Novgorod, 2008); Научно-практической конференции: «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, 2009); International Conference «Topical Problems of Organometallic and Coordination Chemistry» V Razuvaev Lectures (N.Novgorod, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в реферируемых российских и международных журналах, рекомендованных ВАК, и 6 тезисов в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Библиография насчитывает 120 наименований.

Во введении изложено современное состояние исследований по изучаемым проблемам. В первой главе (“Литературный обзор”) рассмотрены методы синтеза и свойства гетероциклических производных ферроцена азольного и пиримидинового ряда. Во второй главе обсуждены экспериментальные результаты по синтезу, исследованию строения, биологической активности некоторых полученных соединений, а также способы их разделения на энантиомеры методом ВЭЖХ. Третья глава (“Экспериментальная часть”) содержит описание экспериментального материала, а именно: методы синтеза соединений, данные физико-химических методов, подтверждающие строение полученных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Материалы и методы исследования

В качестве исходных ферроценилсодержащих соединений были использованы гидроксиметилферроцен, (α -гидроксизетил)ферроцен, (α -гидроксипропил)ферроцен, (α -гидроксипентил)ферроцен, *N,N*-диметиламинометилферроцен, ферроценилацетонитрил и ацетилферроцен.

Состав и строение всех полученных соединений подтверждены широким набором физико-химических методов исследования: ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопией, для полного отнесения ЯМР сигналов были использованы 1D и 2D ЯМР эксперименты, такие как HSQC,

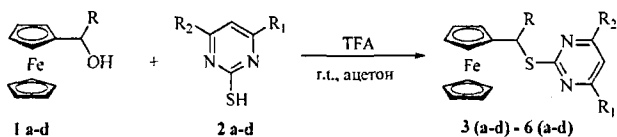
HMBC, COSY и NOESY (совместно с к.х.н. Качалой В.В., ИОХ РАН), масс-спектрометрией с ионизацией электронами, рентгеноструктурным анализом (совместно с к.х.н. Корлюковым А.А. и к.х.н. Стариковой З.А., Лаборатория рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН), ИК-спектрометрией, а также элементным анализом. Для разделения рацемических смесей и установления оптической чистоты полученных соединений использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии на привитых хиральных сорбентах (совместно с к.х.н. Ильиным М.М. (ст.) и к.х.н. Ильиным М.М. (мл.), Лаборатория стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН).

Острая токсичность и противоопухолевая активность исследовалась на моделях перевиваемых опухолей животных в группе экспериментальной химиотерапии опухолей лаборатории количественной онкологии ИБФХ им. Н.М. Эммануэля РАН (д.б.н. Островская Л.А., к.б.н. Фомина М.М. и н.с. Блюхтерова Н.В.).

2. Синтез ферроценилалкилтиопиримидинов

Одним из наиболее удобных и селективных методов введения ферроценилалкильной группы в различные нуклеофильные агенты, в частности азотистые гетероциклы, является кислотнокатализируемая реакция ферроценилалкилирования. В качестве ферроценилалкилирующих агентов чаще всего используются α -гидроксиалкилферроцены и ферроценилалкиламины. Использование эквимольного количества сильных кислот (HBF_4 или HClO_4) или проведение реакции в уксусной кислоте при нагревании применяют в реакциях ферроценилалкилирования нуклеофилов средней силы, например азолов.

Нами предложен эффективный метод введения различных ферроценилалкильных групп в молекулы тиопиримидинов, в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты (TFA) (схема 1).



№	R	H (a)	CH ₃ (b)	C ₂ H ₅ (c)	C ₆ H ₅ (d)
3	R ₁ = R ₂ = H	74	95	92	83
4	R ₁ = R ₂ = Me	95	65	82	68
5	R ₁ = Me; R ₂ = C ₆ H ₅	92	85	80	80
6	R ₁ = C ₂ H ₅ ; R ₂ = OH	50	52	61	68

Схема 1. Синтез ферроценил(алкил)тиопиримидинов.

Проведение реакции в ацетоне при комнатной температуре в соотношении ферроценилкарбинола и тиопиримидина 1:1 позволяет упростить выделение продуктов. Этот

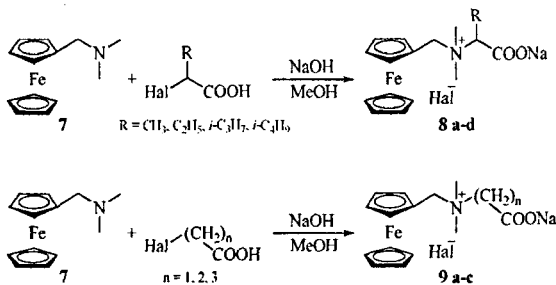
метод позволяет получить ферроенил(алкил)тиопиримидины с высокими, вплоть до количественных, выходами (50–95%).

Так как в данной работе мы использовали рацемические α -гидроксиалкилферроены, продукты реакции – ферроенил(алкил)тиопиримидины, представляют собой рацемические смеси, которые были аналитически разделены на энантиомеры методом ВЭЖХ (см. главу 8).

Была исследована острая токсичность и противоопухолевая активность соединения (*RS*)-*S*-(ферроенилэтил)-2-тиопиримидина (**3b**) в опытах *in vivo* (см. главу 10).

3. Алкилирование *N,N*-диметиламинометилферроцена

В отличие от азолов и тиопиримидинов, реакция ферроенилалкилирования аминокислот протекает с невысокими выходами (не более 20%). Поэтому для синтеза ферроенильных производных аминокислот нами предложено использовать реакцию алкилирования ферроенилалкиламинов галогенкарбоновыми кислотами. В качестве легкодоступного амина ферроенового ряда выбран *N,N*-диметиламинометилферроцен, алкилирование которого проводили в метаноле при нагревании. В качестве алкилирующих агентов использованы натриевые соли галогенкарбоновых кислот, которые получали *in situ* добавлением в реакцию массу эквивалентного количества NaOH (схема 2). Продукты реакции алкилирования представляют собой порошки желтого цвета, легко растворимые в воде, что позволило при биологических исследованиях вводить исследуемый препарат в виде водного раствора.



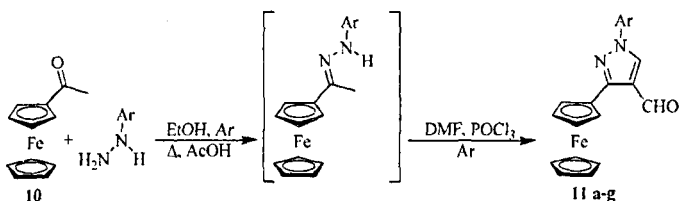
8	a	b	c	d	9	a	b	c
R	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	n	1	2	3
Hal	Br	Br	Br	Br	Hal	Cl	Br	Br
Выход, %	85	76	75	64	Выход, %	87	76	70

Схема 2. Алкилирование *N,N*-диметиламинометилферроцена 7.

4. Синтез ферроценилпиразолкарбальдегидов

Ранее в лаборатории механизмов реакций ИНЭОС РАН были получены ферроценил(алкил)азолы, которые в опытах на животных показали выраженную противоопухолевую активность в сочетании с низкой токсичностью. В этих соединениях ферроценилалкильный фрагмент образует с гетероциклом лабильную связь C-N. Представляло интерес провести биологические исследования соединений, в которых ферроцен связан с гетероциклом связью C-C, что позволит пролить свет на молекулярный механизм противоопухолевого действия ферроценил(алкил)азолов и природу биологической активности ферроценсодержащих соединений в целом. С этой целью были разработаны методы синтеза ферроценилпиразолкарбальдегидов, в которых ферроцен непосредственно связан с гетероциклом, а наличие альдегидной группы позволяет варьировать структуры конечных соединений за счёт характерных для неё реакций.

1-Арил-3-ферроценил-1H-пиразол-4-карбальдегиды. Реакция циклизации гидразонов арилметилкетонов под действием комплекса Вильсмейера часто используется в органической химии для получения замещённых пиразолкарбальдегидов. 1-Арил-3-ферроценил-1H-пиразол-4-карбальдегиды **11 a-g** были получены из ацетилферроцена **10** в две стадии (схема 3). При взаимодействии ацетилферроцена с арилгидразинами в абсолютном этаноле при катализе ледяной уксусной кислотой были получены соответствующие арилгидразоны с высокими выходами.



11	a	b	c	d	e	f	g
Ar	Ph	β -C ₁₀ H ₇	2-F-C ₆ H ₄	3-Cl-C ₆ H ₄	2-OMe-C ₆ H ₄	4-OMe-C ₆ H ₄	2-F-3-Cl-C ₆ H ₃
Выход, %	85	64	71	75	62	61	70

Схема 3. Получение 1-арил-3-ферроценил-1H-пиразол-4-карбальдегидов (**11 a-g**).

Гидразоны ацетилферроцена очень неустойчивы, они разлагаются при хранении на воздухе и в растворах. Поэтому все полученные гидразоны были сразу обработаны двойным эквивалентом комплекса Вильсмейера в диметилформамиде, что привело к образованию пиразолиминиевых солей. При гидролизе водным раствором карбоната натрия были выделены соответствующие ферроценилпиразолкарбальдегиды (FePCA), структура одного из которых показана на рисунке 1.

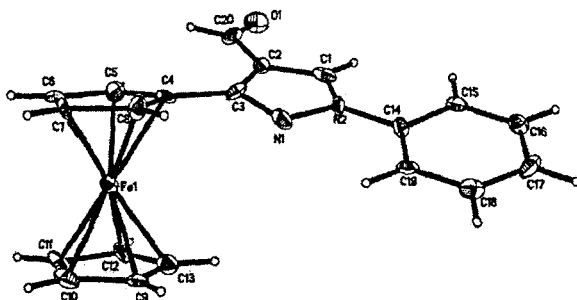
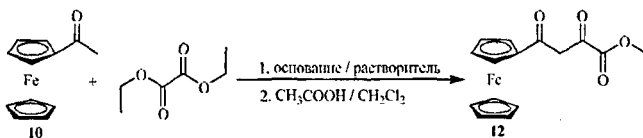


Рис. 1. Молекулярная структура 1-фенил-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегид 11a. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы (°): C(3)–C(4) = 1.500(13), C(2)–C(20) = 1.451(9), N(2)–C(14) = 1.429(8), C(3)–C(4)–C(5) = 125.1(6), C(2)–C(3)–C(4) = 130.5(7), C(1)–C(20)–C(2) = 125.2(6), C(1)–N(2)–C(14) = 131.0(6), C(19)–C(14)–N(2) = 121.8(7).

1-Арил-5-ферроценил-1Н-пиразол-3-карбальдегиды. Для синтеза изомерных ферроценилпиразолкарбальдегидов (FePCA) в качестве исходных реагентов использовали сложные эфиры пиразолкарбоновых кислот. Этиловый эфир ферроцеинолпирвиноградной кислоты **12** получали в условиях конденсации Кляйзена из ацетилферроцена и диэтилоксалата в присутствии основания.



	Основание	Растворитель	Время, ч	Выход (%) ^a
1 ^b	NaH	THF	3	62
2 ^b	<i>t</i> -BuOK	бензол	2	89
3 ^b	<i>t</i> -BuOK	THF	1	74

Схема 4. Синтез этил ферроцеинолпирувата **12**. ^aВыход выделенного продукта. ^bУсловия реакции: ацетилферроцен (10 ммоль), основание (10 ммоль), диэтилоксалат (10 ммоль), растворитель (25 мл), Ag, кипячение.

Установлено, что использование трет-бутилата калия в бензоле позволяет существенно повысить выходы и упростить выделение продуктов. Так как калиевая соль этилового эфира ферроцеинолпирвиноградной кислоты нерастворима в бензоле и может быть легко отделена от непрореагировавших исходных соединений. При добавлении эквимольного количества уксусной кислоты к суспензированной в CH₂Cl₂ калиевой соли получили свободное 1,3-дикарбонильное соединение **12**. В спектре ¹H ЯМР эфира **12** в растворе CDCl₃ присутствует уширенный синглет при 15 м.д. (OH) и синглет интенсивностью 1 H при 6.54 м.д., т.е. эфир **12** в растворе полярных апротонных слабокоординирующих растворителей находится в энольной форме (схема 5).

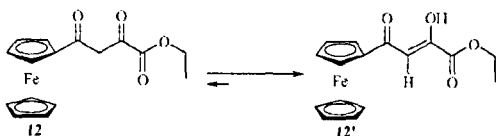


Схема 5. Кето-енольная таутомерия эфира 12.

Этиловые эфиры 1-арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот были получены с высокими выходами конденсацией 12 с монозамещёнными арилгидразинами в этаноле при катализе уксусной кислотой. Необходимо отметить, что в результате реакции образуется только один из возможных изомеров (схема 6). Структура соединений подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ гетероядерными корреляциями и экспериментами NOE.

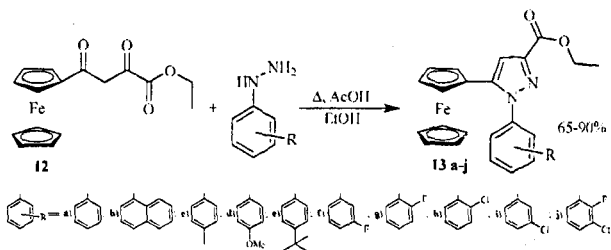
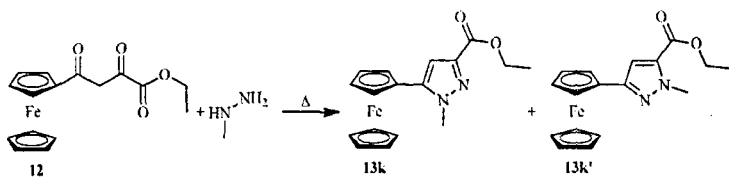


Схема 6. Синтез этиловых эфиров 1-арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-карбоновых кислот.

В экспериментах NOE наблюдается взаимодействие между протонами арильного заместителя и незамещённого циклопентадиенильного кольца ферроцена, что свидетельствует об их пространственной близости. Кроме того, рентгеноструктурное исследование соединения 13j также подтверждает строение сложных эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот, которые образуются в этих условиях (рис. 2).



Условия реакции	Соотношение, (%)	
	13k	13k'
EtOH – 1 к. AcOH	60	40
AcOH	85	15

Схема 7. Конденсация 12 с метилгидразином.

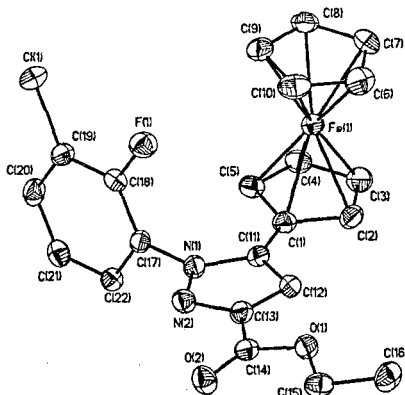


Рис. 2. Молекулярная структура 1-фенил-3-ферроценилпиразол-4-карбальдегида **13j**. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы (°): O(1)–C(14) = 1.339(3), O(1)–C(15) = 1.452(3), O(2)–C(14) = 1.200(3), N(1)–N(2) = 1.356(3), N(1)–C(11) = 1.377(3), N(1)–C(17) = 1.432(3), N(2)–C(13) = 1.329(3), C(1)–C(19) = 1.728(3), F(1)–C(18) = 1.541(3).

С другой стороны, конденсация **12** и метилгидразина при катализе уксусной кислотой приводит к смеси обоих возможных изомеров с соотношением примерно 60:40 (на основании данных ^1H ЯМР), с преобладанием этилового эфира 5-ферроценил-1-метил-3-пиразолкарбоновой кислоты **13k** (схема 7). При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте выход изомера **13k** повышается до 85%. Этот изомер был выделен в аналитически чистом виде после двойной кристаллизации из смеси этанол-хлороформ (50/1).

Соответствующие спирты получаются при восстановлении эфиров **13a–j** LiAlH_4 в смеси ТГФ-1,4-диоксан 1:1 с выходами до 98%. На примере (5-ферроценил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)метанола **14a** была разработана методика селективного окисления спиртов до альдегидов (схема 8). Окисление карбинола **14a** по Пфизнеру-Моффатту (DMSO-DCC) или MnO_2 в CH_2Cl_2 при комнатной температуре протекает с высокими выходами (85 и 87%, соответственно).

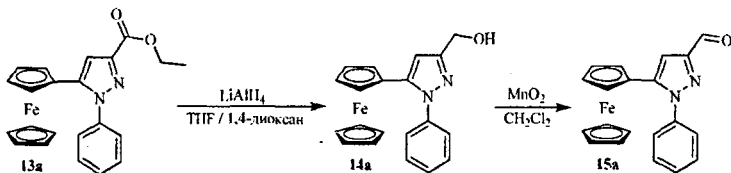


Схема 8. Синтез альдегида **15a** из эфира ферроценилпиразолкарбоновой кислоты.

В реакции **12** с гидрохлоридом гидросиламина в качестве единственного продукта был выделен этиловый эфир 5-ферроценил-3-изоксазолкарбоновой кислоты **13l** (схема 9), строение которого подтверждено на основании данных ЯМР-спектроскопии.

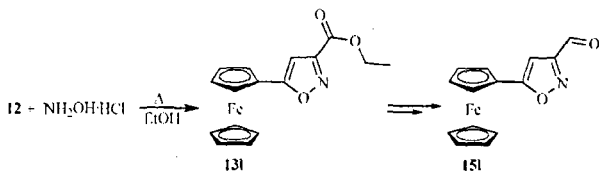


Схема 9. Синтез ферроценизоксазолов 131 - 151.

Для окисления других (1-арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-3-ил)метанолов **14 a-j** и (5-ферроценилизоксазол-3-ил)метанола использовали активированный диоксид марганца. В результате получены продукты окисления – соответствующие альдегиды **15 a-l**, с выходами до 95%.

1-Арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбальдегиды были получены по сходной методике. В условиях реакции конденсации Кляйзена ацетилферроцена с эфирами угольной кислоты при использовании в качестве основания *t*-BuOK в бензоле осуществлен синтез соответствующих эфиров ферроценоилуксусной кислоты **16 a,b** (схема 10).

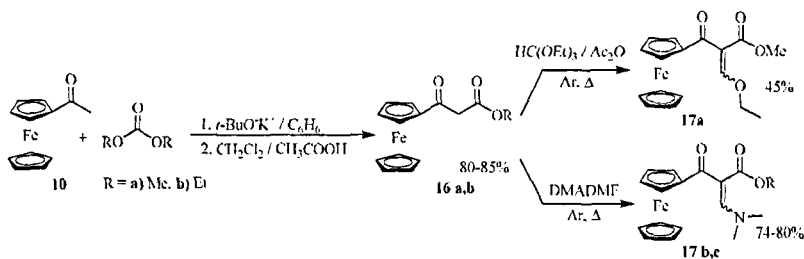


Схема 10. Синтез соединений 17 а-с.

Для получения синтетических эквивалентов формилированного эфира ферроценоилуксусной кислоты **17 а-с** использовали реагенты - ортомуравынный эфир в уксусном ангидриде и диметилацеталь ДМФА. Показано, что наиболее эффективным реагентом, позволяющим достичь более высоких выходов, является диметилацеталь ДМФА. С другой стороны, реакция конденсации 1,3-дикарбонильных соединений **17 а-с** с различными арилгидразинами протекает со сходными выходами. Необходимо отметить, что в результате реакции образуется также только один из возможных изомеров эфиров пиразолкарбонных кислот **18 а-к** (схема 11). Структура соединений подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ гетероядерными корреляциями и экспериментами NOE. Кроме того, рентгеноструктурное исследование соединения **18а** подтверждает строение сложных эфиров ферроценилпиразолкарбонных кислот, которые образуются в этих условиях (рис. 3).

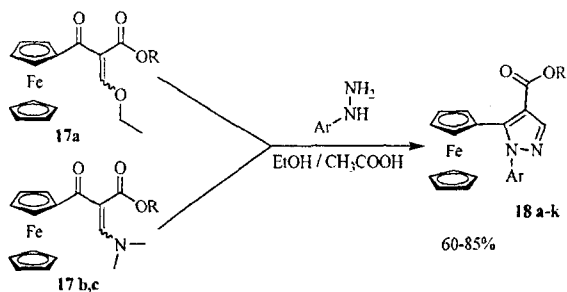


Схема 11. Синтез эфиров 1-арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-карбоновых кислот 18 а-к.

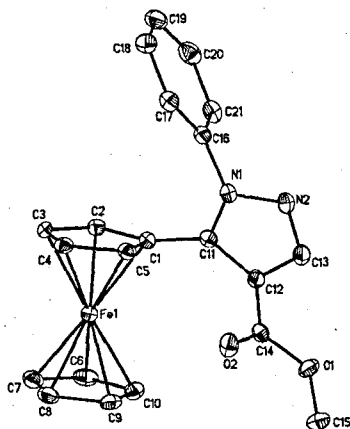


Рис. 3. Молекулярная структура метил 1-феррил-5-ферроценилпиразол-4-карбоксилата 18а. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы (°): C(1)–C(11) = 1.463(3), C(16)–N(1) = 1.434(2), N(1)–N(2) = 1.377(2), C(5)–C(1)–C(11) = 69.87(10), C(12)–C(11)–C(1) = 132.64(17), C(11)–C(12)–C(14) = 129.07(18), C(13)–C(12)–C(14) = 125.76(17).

Восстановление эфиров ферроценилпиразолкарбоновых кислот 18 а-к и последующее окисление образующихся спиртов 19 а-е до альдегидов проводили так же, как при синтезе соединения 14а.

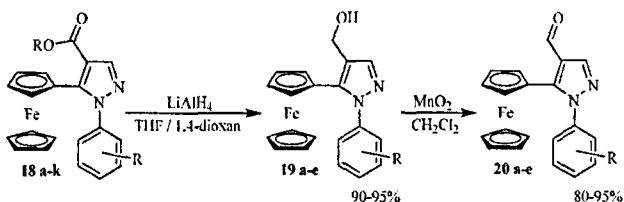





Схема 12. Синтез 1-арил-5-ферроценил-1*H*-пиразол-4-альдегидов.

Выходы по двум стадиям достигали 95%. Сравнение химических сдвигов сигналов протонов и ядер ^{13}C в ЯМР спектрах трёх изомерных альдегидов приведено в таблице 1.

Таб. 1. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C изомерных ферроенилфенилпиразолкарбальдегидов 11а, 15а, 20а

Соединение	Fc	Pz	Ph	CHO
 11а	4.15 (с, 5 H); 4.42, 4.96 (оба с, по 2 H)	8.44 (с, 1 H)	7.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 1 H); 7.94 (м, 2 H, CH); 7.76 (д, $J = 8$ Гц, 2 H)	10.32 (с, 1 H)
	69.4, 69.7, 69.8, 75.7	122.6, 131.4, 153.7	119.4, 127.6, 129.6, 138.9	184.5
 15а	4.09 (с, 5 H); 4.16, 4.23 (оба с, по 2 H)	7.03 (с, 1 H)	7.37 – 7.41 (м, 2 H); 7.47 – 7.49 (м, 3 H)	10.04 (с, 1 H)
	68.9, 69.1, 70.0, 73.5	105.2, 144.6	126.0, 129.0, 139.6, 151.5	187.0
 20а	4.10 (с, 5 H); 4.31, 4.35 (оба с, по 2 H)	8.16 (с, 1 H)	7.29 (м, 2 H); 7.42 (м, 3 H)	10.6 (с, 1 H)
	69.5, 70.3, 70.7, 71.5	121.5, 139.6, 141.5	126.2, 128.8, 129.0, 146.3	185.2

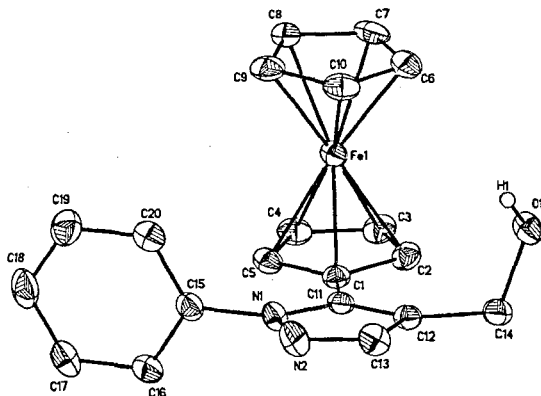


Рис. 4. Молекулярная структура 4-метилгидрокси-1-фенил-5-ферроенилпиразола 19а. Некоторые длины связей (Å) и валентные углы ($^\circ$): C(1)–C(11) = 1.458(4), C(12)–C(14) = 1.495(4), C(14)–O(1) = 1.436(4), C(15)–N(1) = 1.434(4), N(1)–N(2) = 1.359(3), C(5)–C(1)–C(11) = 129.9(3), C(12)–C(11)–C(1) = 130.5(3), C(11)–C(12)–C(14) = 131.0(3), C(13)–C(12)–C(14) = 124.5(3), O(1)–C(14)–C(12) = 114.4(2), N(2)–N(1)–C(15) = 116.9(2), C(11)–N(1)–C(15) = 130.4(3).

Таким образом, предложены методы синтеза изомерных ферроенилпиразолкарбальдегидов.

5. Восстановительное аминирование ферроенилформилпиразолов

Изучение реакции прямого восстановительного аминирования трёх изомерных ферроенилфенилпиразолкарбальдегидов 11а, 15а и 20а с различными первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами (схема 13) показало, что

наилучший выход достигается при использовании в качестве восстановителя триацетоксиборгидрида натрия в дихлорэтано.

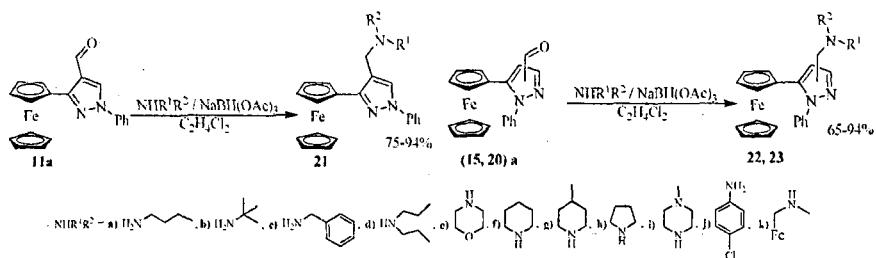


Схема 13. Восстановительное аминирование изомерных ферроценилпиразолкарбальдегидов.

При взаимодействии со стерически затрудненными аминами (схема 14), такими как диизопропиламин, в качестве единственного продукта образуются соответствующие спирты.

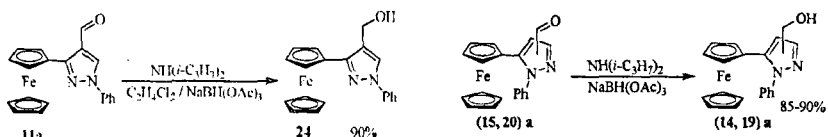
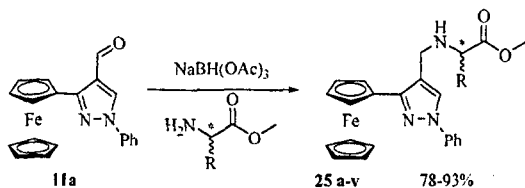


Схема 14. Восстановительное аминирование со стерически затрудненным амином.

По аналогичному методу было получено более 20 аминокислотных производных ферроценилпиразолкарбальдегидов. Необходимо отметить, что при использовании оптически активных аминокислот реакция протекает с сохранением конфигурации, при этом энантиомерный избыток продуктов, установленный методом ВЭЖХ, достигал 99%.



№	изомер	аминокислота
25a	-	Glu-OMe
25b	-	β -Ala-OEt
25c	DL	Ala-OMe
25d	L	
25e	D	Abu-OMe
25f	DL	
25g	L	Abu-OMe
25h	D	

№	изомер	аминокислота
25i	DL	Val-OMe
25j	L	
25k	D	
25l	DL	Phe-OMe
25m	L	
25n	D	
25o	DL	Tyr-OMe
25p	L	

№	изомер	аминокислота
25q	D	Tyr-OMe
25r	DL	Ser-OMe
25s	L	
25t	DL	Trp-OMe
25u	L	
25v	DL	Pro-OMe
25w	L	

Схема 15. Синтез аминокислотных производных.

Интересно отметить, что в условиях реакции восстановительного аминирования всех трёх изомерных FePCA с эфиром γ -аминоасляной кислоты вместо ожидаемого аминокислотного производного образуется *N*-замещённый пирролидон с практически количественным выходом, т.е. образующийся продукт реакции восстановительного аминирования в этих условиях легко претерпевает внутримолекулярную циклизацию.

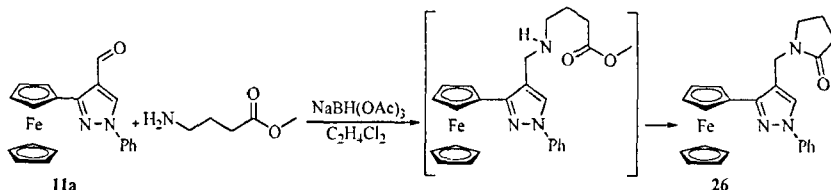
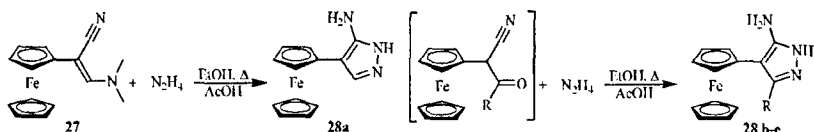


Схема 16. Восстановительное аминирование 11а с эфиром γ -аминоасляной кислоты.

6. Синтез ферроцениламинопиразолов

4-Ферроцениламинопиразолы **28 а-е** получены при взаимодействии ферроценилкетонитрилов с гидразингидратом при катализе уксусной кислотой (схема 17). Исходные ферроценилкетонитрилы – неустойчивые соединения, поэтому все синтезированные ферроценилкетонитрилы без дополнительной очистки введены в дальнейшее превращение.



№	28a	28b	28c	28d	28e
%	90	82	80	74	82
R	H	Me	Et	Pr	COOEt

Схема 17. Синтез 4-ферроцениламинопиразолов из кетонитрилов.

Ферроценилкетонитрилы в свою очередь были получены конденсацией ферроценилацетонитрила **29** с эфирами карбоновых кислот и диметилацеталем диметилформаида (схема 18).

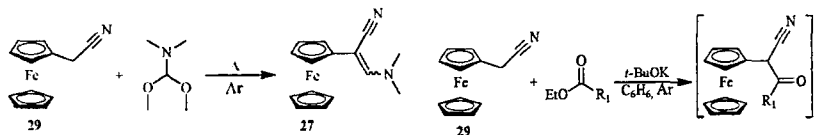


Схема 18. Конденсация ферроценилацетонитрила **29**.

Трёхстадийный синтез изомерного кетонитрила **31** осуществлён без дополнительной очистки промежуточных продуктов при раскрытии цикла в щелочной среде из 5-ферроценилизоксазола **30**, полученного при взаимодействии диметиламинометилденного

производного ацетилферроцена и гидроксилamina. Суммарный выход предложенного нами метода синтеза составляет около 70%.

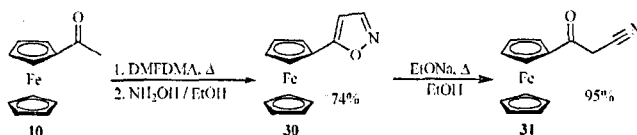


Схема 19. Синтез ферроценонлацетонитрила 31.

При конденсации с гидразингидратом был выделен 3(5)-ферроценил-1*H*-пиразол-5(3)-амин 32.



Схема 20. Синтез 3(5)-ферроценил-1*H*-пиразол-5(3)-амина 32.

7. Синтез и свойства конденсированных ферроценосодержащих гетероциклов

С целью синтеза ферроценилгетероциклов, в которых есть азольный и пиримидиновый фрагменты, нами предложено использовать реакцию конденсации ферроцениламинопиразолов с 1,3-дикарбонильными соединениями. Так, при конденсации с 1,3-дикетонами выделены ферроценилпиразолопиримидины 33 и 35 (Схема 21), а при взаимодействии с ацетоуксусным эфиром – ферроценилпиразолопиримидон 37 (Схема 22). Взаимодействие с продуктами формилирования кетокислот приводит к соответствующим эфирам ферроценилпиразолопиримидиновых кислот 34 и 36 (Схема 21).

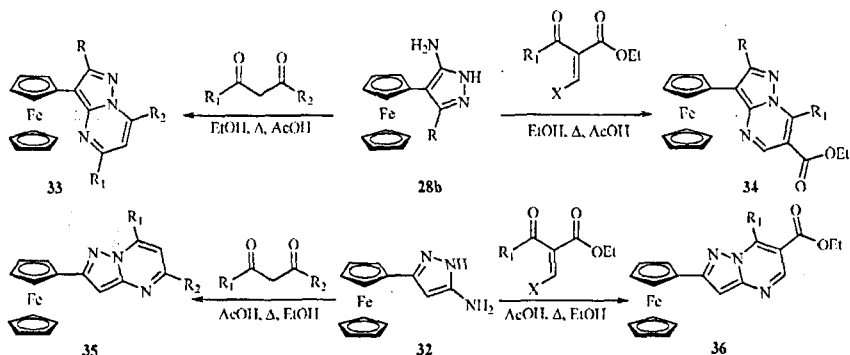


Схема 21. Синтез ферроценилпиразолопиримидинов.

Из таблицы 2 видно, что целевые соединения образуются с высокими выходами, которые в случае реакции с формилкетокислотами достигают 92%.

Таб. 2. Выходы ферроценилпиразолопиримидинов 33-36

№	R	R ₁	R ₂	Выход, %
33a	Me	H	H	79
33b	Me	Me	Me	80
33c	Me	CF ₃	CF ₃	60
33d	C ₂ H ₅	Me	Me	86
34e	C ₂ H ₅	COOEt	Me	93
34a	C ₂ H ₅	Me	-	90
34b	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	-	89

№	R ₁	R ₂	Выход, %
35a	H	H	85
35b	Me	Me	82
35c	Me	COOEt	89
35d	CF ₃	CF ₃	63
36a	Me	-	90
36b	C ₃ H ₇	-	87
36c	Ph	-	81

Исследована реакция нуклеофильного замещения в 7-хлор-2,5-диметил-3-ферроценилпиразоло[1,5-а]пиримидине **38** с различными азот- и серосодержащими нуклеофилами. Исходное вещество было получено при взаимодействии ферроценилпиразолопиримидона **37** с хлорокисью фосфора при нагревании.

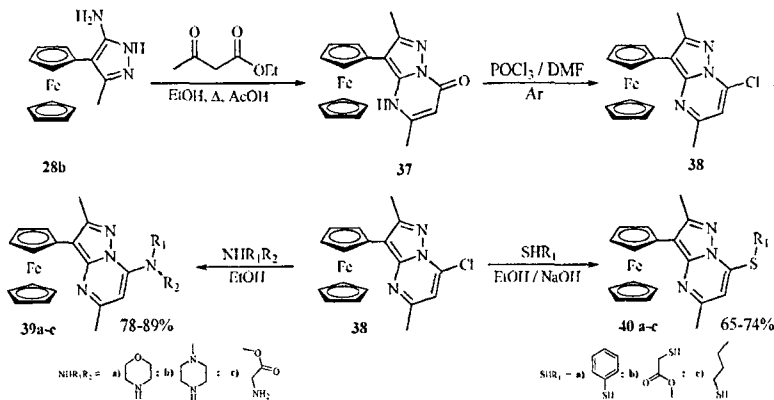


Схема 22. Нуклеофильное замещение хлорпроизводного **38**.

8. Разделение на энантимеры и определение энантиомерного избытка методом ВЭЖХ

Для анализа энантиомерной чистоты и возможности установления энантиомерного избытка полученных соединений совместно с лабораторией стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН (к.х.н. М.М. Ильин ст. и к.х.н. М.М. Ильин мл.) были разработаны методики аналитического разделения на энантимеры рацемических смесей, в случае ферроценил(алкил)тиопиримидинов **3-6** и определения энантиомерного избытка продуктов восстановительного аминирования ферроценилпиразолкарбальдегидов с эфирами аминокислот **25**. Использование в качестве хиральной стационарной фазы целлюлозы, модифицированной карбамидом ("Chiralcel OD", "Chiralcel AS-H") (элюент – гексан-изопропанол, гексан-изопропанол-триэтиламин) позволило разделить ряд ферроценил(алкил)тиопиримидинов и аминокислотных производных 1-фенил-3-ферроценил-4-

формилпиразола. В таблицах 3 и 4 приведены результаты аналитического разделения рацемических смесей полученных соединений.

Таб. 3. Разделение (*RS*)-ферроценил(алкил)тиопиримидинов методом ВЭЖХ

№	Соединение	k'_1	k'_2	α
3b		2.89	5.00	1.73
3c		2.79	3.72	1.34
3d		3.75	5.83	1.56
4d		0.76	1.06	0.92
5b		2.03	2.47	1.22

№	Соединение	k'_1	k'_2	α
5c		1.68	2.03	1.21
5d		2.11	2.33	1.10
6b		1.05	2.10	1.99
6c		0.45	0.80	1.79
6d		1.23	2.97	2.41

Chiralcel OD, гексан/изопропанол 80/20

Механизм хирального разделения состоит в образовании стереоспецифических водородных связей между гетероатомами и атомами водорода карбаматных групп.

Таб. 4. Разделение *DL*-аминокислотных производных 1-фенил-3-ферроценил-4-пиразолкарбальдегида

№	Соединение	k'_1	k'_2	α
25c		2.17	2.83	1,30
25f		1,75	2,98	1,70
25i		1,16	1,72	1,50
25l		4,90	6,63	1,52

№	Соединение	k'_1	k'_2	α
25o		5,6	6,37	1,14
25r		4,15	4,80	1,15
25t		4,37	4,90	1,12
25v		0,84	1,29	1,54

Колонка Chiralcel OD
Элюент гексан/изопропанол 90/10

Колонка Chiralcel AS-H
Элюент гексан/изопропанол/ТЭА 90/10/0.1

В случае разделения аминокислотных производных 1-фенил-3-ферроценил-4-пиразол-карбальдегида при переходе от простых алифатических аминокислот, таких как *DL*-аланин, *DL*- α -аминобутановая к ароматическим аминокислотам (*DL*-фенилаланин) или имеющим гетероатом в боковой цепи аминокислотного остатка (*DL*-серин), время удерживания увеличивается.

На рисунке 5 представлена хроматограмма разделения рацемата метилового эфира *N*-[(3-ферроценил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-*DL*-2-аминобутановой кислоты **25f**, а также хроматограммы его оптически чистых энантимеров **25g** и **25h**. Видно, что в случае реакции с оптически активным эфиром аминокислоты в продуктах реакции сохраняется энантимерный избыток, то есть аминокислотный остаток не подвергается рацемизации в ходе синтеза. Энантимерный избыток в реакциях с оптически активными эфирами аминокислот составил 96-99%.

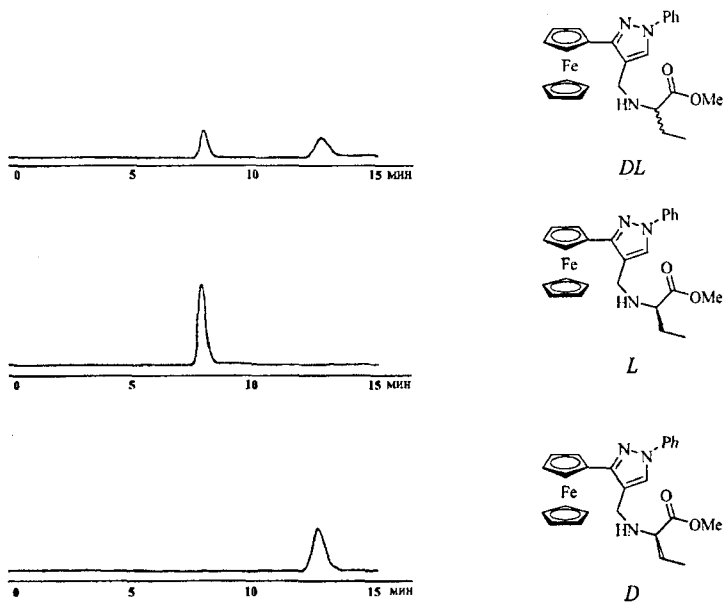


Рис. 5. Хроматограмма разделения рацемической смеси (верхняя хроматограмма) и отдельных энантимеров ферроценилпиразольного производного α -аминобутановой кислоты.

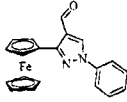
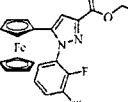
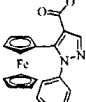
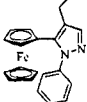
9. Рентгеноструктурное исследование производных ферроцена

Строение четырёх полученных соединений было установлено методом РСА в лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. Корлюковым А.А. и к.х.н. Стариковой З.А. На рисунках 1-4 показаны молекулярные структуры

ферроенилпиразолов. В таблице 4 представлены основные кристаллографические данные изученных соединений.

Во всех структурах ферроенилпиразолов цикlopентадиенильные кольца ферроенового фрагмента почти параллельны друг другу (межпланарные углы между ними не превышают 5°). Атом железа, как правило, расположен ближе к замещенному цикlopентадиенильному кольцу. Интересно, что в структурах 13j и 19a пиразольное кольцо располагается практически в той же плоскости, что и замещенное цикlopентадиенильное кольцо. Плоскость фенильного кольца в этих структурах в свою очередь практически перпендикулярна плоскости пиразольного, вероятнее всего из-за стерических факторов.

Таб. 4. Кристаллографические данные исследованных соединений

Соединение				
№	11a	13j	18a	19a
Формула	C ₂₀ H ₁₆ FeN ₂ O	C ₂₂ H ₁₈ ClFFeN ₂ O ₂	C ₂₁ H ₁₈ FeN ₂ O ₂	C ₂₀ H ₁₈ FeN ₂ O
Молекулярный вес	365.11	452.69	386.22	358.21
Цвет и вид кристаллов	Желтые иглы	Оранжевые иглы	Оранжевые иглы	Оранжевые призмы
Размер кристаллов, мм	0.25×0.35×0.50	0.23×0.13×0.11	0.25×0.35×0.50	0.24×0.17×0.11
Кристаллическая упаковка	Ромбическая	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>c</i>
<i>a</i> , Å	14.450(3)	13.500(3)	10.5142(14)	11.9518(16)
<i>b</i> , Å	5.6134(10)	16.398(4)	9.1541(13)	9.6177(13)
<i>c</i> , Å	37.185(8)	17.622(4)	18.430(3)	14.1201(19)
α , deg	90	90	90	90
β , deg	90	99.028(5)	106.103(3)	102.506(3)
γ , deg	90	90	90	90
<i>V</i> , Å ³	3016.21(11)	3852.5(16)	1704.2(7)	1584.6(4)
<i>Z</i>	8	8	4	4
<i>D</i> _{расч.} , г см ⁻³	1.569	1.561	1.505	1.502
Дифрактометр	Siemens P3/PC	Siemens P3/PC	Siemens P3/PC	Siemens P3/PC
<i>T</i> , К	100	120	120	120(2)

10. Биологическая активность синтезированных соединений

Биологические испытания двух полученных соединений на противоопухолевую активность были проведены в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (в.н.с. д.б.н. Островская Л.А.).

Противоопухолевые свойства соединений изучались в экспериментах *in vivo* на мышах самцах колонии SHK, массой 18-20 г. Экспериментальными моделями служили солидные

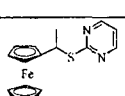
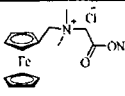
опухоли карцинома 755 и карцинома лёгких Льюиса, развивающиеся на мышах гибридах $f_1(C_{57}Bl/6 \times DBA_2)$ и мышах линии BALB/c, соответственно. Действие препаратов изучено в двух и более дозах, каждая из которых вводилась группе из 5-7 животных. Животные контрольных групп получали соответствующие растворители.

В связи с особенностями растворимости исследуемых соединений, биологическое тестирование препаратов проводилось в разных растворителях. В случае (RS)-S-(ферроценилэтил)-2-тиопиримидина раствор препарата приготовленного с использованием растительного (подсолнечного) масла вводили животным перорально. Плохая растворимость в воде не позволила определить для него ЛД₅₀, поэтому в таблице 5 приведена максимально переносимая доза (МПД), при которой животные не погибали. Натриевая соль N,N-диметил-N-ферроценилметилглицин хлорида применялась в виде водного раствора, вводимого внутривенно.

Эффективность терапии оценивалась по торможению роста опухоли (ТРО). Введение тестируемых препаратов осуществлялось, начиная со следующих суток после перевивки опухолей, и проводилось в течение пяти суток ежедневно.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной, сравнимой с используемым в клинической практике препаратом "Цисплатин", противоопухолевой активности тестируемых препаратов, при более низкой токсичности.

Таб. 5. Противоопухолевая активность *in vivo* некоторых синтезированных соединений

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	МПД мг/кг	ТРО, %
	—	150	95
	100		60
Cis-Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂	18		70

*ТРО – торможение роста опухоли; МПД – максимально переносимая доза

Таким образом, результаты биологических испытаний свидетельствуют о принципиальной возможности создания низкотоксичных противоопухолевых препаратов на основе соединений ферроцена.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза новых гетероциклических и аминокислотных производных ферроцена, с помощью которых получены ферроценсодержащие гетероциклы ряда ферроценилалкилтиопиримидинов, ферроценилазолов и ферроценилпиразолопиримидинов, а также аминокислотные производные ферроцена.
2. Предложены селективные методы синтеза изомерных ферроценилпиразолкарбальдегидов и способы их дальнейшей функционализации.
3. Показано, что реакция восстановительного аминирования ферроценилпиразолальдегидов с аминами и аминокислотами (как с рацемическими, так и оптически активными формами) протекает с высокими выходами.
4. Осуществлена реакция конденсации ферроцениламинопиразолов с 1,3-дикарбонильными соединениями, с помощью которой получен ряд новых ферроценилпиразолопиримидинов.
5. В экспериментах *in vivo* изучена острая токсичность и противоопухолевая активность двух синтезированных соединений, которые проявили значимый противоопухолевый эффект в сочетании с низкой токсичностью.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Осипова Е.Ю., Сименел А.А., Родионов А.Н., Качала В.В., Жеребкер К.Я.. Получение 1-(β-нафтил)-3-ферроцилпиразол-4-карбальдегида и синтеза на его основе. Вестник МИТХТ, 2009, Т. 4, №2, с. 100.
2. Nekrasov Yu.S., Borisov Yu.A., Skazov R.S., Simenel A.A., Snegur L.V., Belousov Yu.A., Rodionov A.N.. The reactivity of ferrocenylalkyl azoles under the conditions of electrospray ionization, J. Organomet. Chem., 2009, V. 694, p. 1807–1812.
3. Родионов А.Н., Сименел А.А., Некрасов Ю.С., Качала В.В., Осипова Е.Ю., Жеребкер К.Я.. Восстановительное аминирование ферроцилформилпиразолов. Известия Академии наук. Серия химическая. 2010, № 2, с. 397.
4. Родионов А.Н., Сименел А.А.. Восстановительное аминирование ферроцилформилпиразолов. X Молодежная конференция по органической химии, Уфа, тезисы докладов, 2007, с. 252.
5. Родионов А.Н., Сименел А.А.. Синтез аминокислотных производных ферроцилпиразолов. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, тезисы докладов, 2007, с. 405.
6. Rodionov A.N., Simenel A.A., Kachala V.V., Zherebker K.Ya., Osipova E.Yu.. Synthesis of ferrocenylformylpyrazoles. International Conference on Organometallic and Coordination Chemistry, N.Novgorod, book of abstracts, 2008, p. 89.
7. Simenel A.A., Rodionov A.N.. Reductive amination of ferrocenylformylpyrazoles. International Conference on Organometallic and Coordination Chemistry, N.Novgorod, book of abstracts, 2008, p. 98.
8. Родионов А.Н., Сименел А.А., Качала В.В.. Синтез и свойства конденсированных гетероциклов на основе ферроцилпиразолов. Конференция – Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения, Украина, Новый Свет, тезисы докладов, 2009, с. 153.
9. Rodionov A.N., Simenel A.A.. Synthesis and properties of ferrocenecontaining heterocycles. International Conference «Topical Problems of Organometallic and Coordination Chemistry» V Razuvaev Lectures. N.Novgorod, book of abstracts, 2010, p. 80.

1/6

Подписано в печать: 20.10.2010

Заказ № 4331 Тираж - 120 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru